

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marbodin 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia, joka vastaa 8,31 mg memantiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoisia, keskeltä ohuita, kaksoiskuperia, 10 mm–5,6 mm kokoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on jakouurre molemmilla puolilla ja kaiverrus '1 0' toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä. Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyyden ja annostus on arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyyden on arvioitava säännöllisesti voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin hoidosta on potilaalle terapeuttista hyötyä ja potilas sietää memantiinihoidon hyvin. Hoidon lopettamista on harkittava, kun terapeuttista vaikutusta ei enää ole tai jos potilas ei siedä hoitoa.

##### *Aikuiset*

Annoksen suurentaminen:

Enimmäisvuorokausiannos on 20 mg vuorokaudessa. Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi ylläpitoannokseen on siirryttävä vaiheittain suurentamalla annosta 5 mg viikossa ensimmäisten kolmen viikon ajan seuraavasti:

Viikko 1 (päivät 1–7):

Potilaan pitää ottaa puolikäs 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti (5 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8–14):

Potilaan pitää ottaa yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (10 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15–21):

Potilaan pitää ottaa puolitoista 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (15 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan pitää ottaa kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (20 mg) vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

*Ikääntyneet*

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (kaksi 10 mg tablettia kerran vuorokaudessa) edellä kuvatulla tavalla.

*Pediatriset potilaat*

Marbodia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla, koska sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei tässä ikäryhmässä ole osoitettu.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 50–80 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30–49 ml/min) annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyys on hyvä, annoksen voi vaiheittain nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen annostusohjeen mukaan. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 5–29 ml/min), annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa.

*Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai Child-Pugh B), annosta ei tarvitse muuttaa. Memantiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa saatavilla. Marbodia ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Antotapa

Marbodin annetaan kerran vuorokaudessa ja se on otettava samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on epilepsiaa, aikaisemmin todettu kouristuskohtauksia tai alttiutta kohtauksiin.

N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA)-antagonistien kuten amantadiinin, ketamiinin tai deksmetorfaanin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Nämä yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään kuin memantiini, joten haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon (CNS) liittyviä) saattaa esiintyä tavallista useammin tai ne voivat olla voimakkaampia (ks. myös kohta 4.5).

Jotkin virtsan pH-arvoa nostavat tekijät (ks. kohta 5.2, "Eliminaatio") voivat edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa äkilliset ruokavalion muutokset esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsas käyttö. Virtsan pH-arvon nousu voi johtua myös munuaisperäisestä asidoosista (RTA) tai *Proteus*-bakteerien aiheuttamista vakavista virtsatietulehduksista.

Useimmissa kliinisissä kokeissa potilaat, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (NYHA III-IV) tai hallitsematon verenpainetauti, suljettiin pois. Tästä johtuen tällaisia potilaita koskevia tietoja on saatavana vain vähän, ja heitä on seurattava tarkkaan.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Memantiinin farmakologisista vaikutuksista ja vaikutustavasta johtuen voi syntyä seuraavia yhteisvaikutuksia:

- Vaikutustavan perusteella vaikuttaa siltä, että L-dopan, dopaminergisten agonistien ja antikolinergien vaikutuksia saattaa voimistaa memantiinin kaltaisten NMDA-antagonistien samanaikainen käyttö. Barbituraattien ja neuroleptien vaikutus voi heikentyä. Memantiinin anto samanaikaisesti kouristuksia ehkäisevien lääkeaineiden, dantroleenin tai baklofeenin kanssa saattaa muuttaa niiden vaikutuksia. Annosta on ehkä säädettävä.
- Memantiinin samanaikaista käyttöä amantadiinin kanssa tulisi välttää farmakotoksisen psykoosin vaaran vuoksi. Aineet ovat kemiallisesti samantapaisia NMDA-antagonisteja. Tämä saattaa koskea myös ketamiinia ja deksmetorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapauselostus.
- Myös muut vaikuttavat aineet kuten simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini, voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmatason mahdollisen kohoamisen vaaran.
- Mahdollisesti hydroklooritiatsidin (HCT) seerumitaso alenee, kun memantiinia annetaan HCT:n tai HCT-yhdistelmävalmisteen kanssa.
- Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, on protrombiini-ajan tai INR-arvon seuranta suositeltava potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyissä farmakokineettisissä (PK) kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuksia memantiinin ja glyburidin/metformiinin tai donepetsiilin välillä.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu memantiinin olennaisesti vaikuttavan galantamiinin farmakokinetiikkaan.

Memantiini ei estänyt CYP 1A2-, 2A6-, 2C9-, 2D6-, 2E1-, 3A-isoentsyymejä, mono-oksigenaasia sisältävää flaviinia, epoksidihydrolaasia eikä sulfataatiota *in vitro* -tutkimuksessa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Memantiinista ei ole saatavana kliinisiä tietoja altistettujen raskauksien osalta. Eläinkokeissa on saatu viitteitä kohdussa tapahtuvan kasvun vähenemisen riskistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Memantiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

#### Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö memantiini äidinmaitoon, mutta aineen lipofiilisyyden huomioon ottaen tämä on todennäköistä. Memantiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti vaikuttaa tavallisesti haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisäksi Marbodinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Avohoidossa olevia potilaita on siksi kehoitettava olemaan erityisen varovaisia.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden demencian aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1784 potilasta memantiinilla ja 1595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän memantiiniryhmässä kuin lumeryhmässä, olivat huimaus (6,3 % / 5,6 %), päänsärky (5,2 % / 3,9 %), ummetus (4,6 % / 2,6 %), uneliaisuus (3,4 % / 2,2 %) ja kohonnut verenpaine (4,1 % / 2,8 %).

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt memantiinia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ja sen tultua markkinoille. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	Melko harvinainen	Sieni-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat <sup>1</sup>
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot <sup>2</sup>
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Yleinen	Tasapainohäiriöt
	Melko harvinainen	Poikkeava kävely
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/ tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Pankreatiitti <sup>2</sup>
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonneet arvot maksan toimintakokeissa
	Tuntematon	Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Väsytys

<sup>1</sup> Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.

<sup>2</sup> Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia tapauksia on raportoitu memantiinia saavilla potilailla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on yliannoksista vain vähän kokemuksia.

##### Oireet

Suhteellisen suuriin yliannoksiin (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 päivän ajan) liittyy väsymystä, heikotusta ja/tai ripulia tai ei mitään oireita. Alle 140 mg:n yliannoksilla tai yliannoksilla, joiden annos ei ole tiedossa, potilailla on esiintynyt keskushermosto-oireita (sekavuus, uneliaisuus, huimaus, levottomuus, vihamielisyys, aistiharhat ja kävelyn häiriöt) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli)

Suurimmasta tunnetusta yliannostuksesta (2 000 mg) potilas selvisi hengissä. Seurauksena oli keskushermostovaikutuksia (10 päivää kestänyt kooma ja myöhemmin kaksoiskuvia ja rauhattomuutta). Potilas sai oireenmukaista hoitoa ja lisäksi käytettiin plasmafereesiä. Potilas toipui eikä pysyviä vaurioita todettu.

Toisessa suuressa yliannostapauksessa potilas oli saanut 400 mg memantiinia suun kautta, jäi henkiin ja toipui. Yliannoksesta seurasi keskushermostovaikutuksia kuten levottomuutta, psykoosi, näköharhoja, kouristusherkkyyttä, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuus.

##### Hoito

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia pitää käyttää vaikuttavan aineen poistamiseksi.

Keskushermoston (CNS) liialliseen stimulaatioon viittaavien oireiden yhteydessä on harkittava symptomaattisia kliinisiä hoitoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut dementialääkkeet, ATC-koodi: N06DX01.

On saatu yhä enemmän todisteita siitä, että glutamatergisen hermovälityksen toimintahäiriöt erityisesti NMDA-reseptoreissa vaikuttavat sekä neurodegeneratiivisen dementian ilmenemiseen että taudin etenemiseen.

Memantiini on jänniteriippuvainen, kohtalaisen affiniteetin omaava ei-kilpaileva NMDAreseptoriantagonisti. Se muuttaa patologistesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutuksia, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriötä.

##### Kliiniset tutkimukset

Keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa potilailla oli kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti (mini mental state examination-testin (MMSE) kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 3–14), oli mukana 252 avohoitopotilasta. Tutkimus osoitti, että memantiini oli lumelääkettä tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuuden kuukauden hoidon jälkeen tärkeimmillä teho mittaavilla menetelmillä arvioituna (analysoitujen potilaiden Clinician's Interview-Based Impression of Change s.o. lääkärin haastatteluihin perustuva käsitys potilaan tilassa tapahtuneista muutoksista (CIBIC-plus):  $p = 0,025$ ; Alzheimerin tautia sairastavan potilaan

päivittäistä toimintakykyä ja sen vaikeusastetta arvioiva mittari (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ ; Severe Impairment Battery-asteikko (SIB):  $p = 0,002$ ).

Toisessa keskeisessä monoterapia tutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Tärkeimmillä tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi paremmat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Käytetyt arviointiasteikot olivat Alzheimerin taudin arviointiasteikko (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) ja CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) viikolla 24 (Last Observation Carried Forward (LOCF) analyysi). Kolmanteen monoterapiatutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 470 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 11-23). Etukäteen määritetyssä ensisijaisessa tehoanalyysissä ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä viikolla 24.

Kuuden III vaiheen lumekontrolloidun puolen vuoden tutkimuksen (joista osa oli monoterapiatutkimuksia ja osassa potilaat käyttivät jatkuvasti samansuuruisista annosta asetyylikoliiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (MMSE-kokonaispistemäärä  $< 20$ ), saavutettiin memantiinilla tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus kognitiiviseen suorituskäyttöön, yleisvointiin ja toimintakykyyn. Kun tutkittiin niitä potilaita, joiden tila huononi samanaikaisesti kaikilla kolmella alueella, havaittiin, että memantiini esti tilan huononemista tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lume. Huononemista todettiin kaikilla kolmella alueella kaksi kertaa niin monella lumelääkettä saaneella kuin memantiinia saaneella potilaalla (21 % / 11 %,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Memantiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Sen  $t_{\max}$  on 3–8 tuntia. Ruoka ei vaikuta memantiinin imeytymiseen.

### Jakaantuminen

Vuorokautiset 20 mg annokset johtavat plasmassa memantiinin vakaan tilan pitoisuuteen välillä 70–150 ng/ml (0,5–1  $\mu\text{mol}$ ). Yksilölliset erot ovat suuria. Annosteltaessa 5–30 mg:n vuorokausiannoksia määritettiin aivo-selkäydinneste (CSF)/seerumisuhteen keskiarvoksi 0,52. Jakaantumistilavuus on noin 10 l/kg. Noin 45 % memantiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Ihmisellä noin 80 % elimistössä olevasta memantiinista on muuttumatonta. Tärkeimmät metaboliitit ihmisessä ovat N-3,5-dimetyyli-gludantaani, 4- ja 6-hydroksimemantiinin isomeerinen seos ja 1-nitroso-3,5-dimetyyli-adamantaani. Nämä metaboliitit eivät toimi NMDA-antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua  $^{14}\text{C}$ -memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 päivän kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

### Eliminaatio

Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen  $t_{1/2}$ :n 60-100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) oli 170 ml/min/1,73  $\text{m}^2$  ja osa munuaisten kautta tapahtuvasta kokonaispuhdistumasta saavutettiin tubuluserityksellä.

Munuaisissa tapahtuvaan käsittelyyn liittyy myös uudelleenimeytymistä munuaistiehyistä, minkä aiheuttavat todennäköisesti kationiset kuljetusproteiinit. Mikäli virtsa on emäksistä, memantiinin puhdistuma munuaisten kautta voi vähentyä kertoimella 7–9 (ks. kohta 4.4). Virtsan muuttuminen emäksiseksi voi johtua muun muassa äkillisistä ruokavalion muutoksista esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsaasta käytöstä.

### Lineaarisuus

Vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että farmakokinetiikka on lineaarista 10-40 mg:n annosvälillä.

## Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Memantiinin 20 mg vuorokausiannoksella CSF-tasot vastaavat memantiinin  $k_i$ -arvoa ( $k_i$  = inhibiitiovakio), joka on 0,5  $\mu\text{mol}$  ihmisen frontaalivakuoissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa memantiini on muiden NMDA-antagonistien tapaan aiheuttanut hermojen vakuolisaatiota ja nekroosia (Olney-lesioita) vasta annoksilla, jotka aiheuttavat erittäin korkeita huippupitoisuuksia seerumissa. Vakuolisaatiota ja nekroosia edelsivät ataksia ja muut prekliiniset oireet. Koska vaikutuksia ei ole todettu jyrsijöillä tai muilla eläimillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa, mutta ei apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Memantiinin kliinisiin tutkimuksiin liittyvissä erityisissä silmätutkimuksissa ei havaittu silmämuutoksia.

Jyrsijöissä havaittiin memantiinin lysosomeihin kertymisestä johtuvaa fosfolipidoosia keuhkomakrofageissa. Vaikutus on tunnettu muilla kationiamfifiilisiä ominaisuuksia omaavilla vaikuttavilla aineilla. Tämän kertymisen ja keuhkoissa havaitun vakuolisaation välillä on mahdollisesti yhteys. Vaikutus todettiin vain jyrsijöissä isoilla annoksilla. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Geenitoksisuutta ei ole havaittu memantiinille tehdyissä vakiotesteissä. Karsinogeenisyyttä ei havaittu hiirillä ja rotilla tehdyissä elinikäistutkimuksissa. Memantiini ei ollut teratogeenista rotissa ja kaneissa edes emolle toksisilla annoksilla, eikä memantiinin ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä kokeissa on havaittu sikiön kasvun vähenemistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällys:*

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli (3350)  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkauksessa on 10, 14, 15 tai 20 tablettia (PVC/PE/PVDC ja alumiini).  
Pakkauskoot ovat 28, 30, 50, 56 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainopakkauksessa on 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1 tai 20 x 1 tablettia (yksittäispakattu PVC/PE/PVDC ja alumiini).  
Pakkauskoot ovat 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30821

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2020